

ИЗМЕНЕНИЯ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

А. В. Селиванова¹, В. Н. Яковлев¹, В. В. Мороз², Ю. В. Марченков^{1,2}, В. Г. Алексеев¹

¹ ГКБ им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения, Москва

² НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва

Hormonal and Metabolic Changes in Critically Ill Patients

A. V. Selivanova¹, V. N. Yakovlev¹, V. V. Moroz²,
Yu. V. Marchenkov^{1,2}, V. G. Alekseyev¹

¹ S. P. Botkin State Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department

² V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

В обзоре представлен современный взгляд на вопросы этиологии и патогенеза гормональных и метаболических изменений у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Создание доступной для клиницистов системы ранней диагностики синдрома гиперметаболизма позволит проводить дифференцированную коррекцию эндокринно-метаболических нарушений до развития декомпенсированной стадии полиорганной недостаточности. **Ключевые слова:** критическое состояние, метаболизм, гиперкатаболизм, соматотропин, инсулиноподобный фактор роста.

The review presents the current view of the etiology and pathogenesis of hormonal and metabolic changes in critically ill patients. To build up a system accessible to clinicians to establish an early diagnosis of hypermetabolism syndrome will be able to make differential correction of endocrine and metabolic disorders until decompensated multiple organ failure develops. **Key words:** critical condition, metabolism, hypercatabolism, somatotropin, insulin-like growth factor.

Критическое состояние — это состояние, требующее замещения поврежденных функций жизненно важных органов и систем средствами и методами интенсивной помощи. Очень часто оно возникает при тяжелой механической травме. При этом в организме развиваются глубокие нарушения функционирования центральной нервной, иммунной и эндокринной системы на всех уровнях внутрисистемной (молекулярный, ультраструктурный, клеточный, органный) и межсистемной интеграции. Вначале эти изменения являются компенсаторными в ответ на тяжелую травму, но в последующем приобретают патологический характер.

Общая схема метаболизма у здорового человека построена на двух основных состояниях [1]. Это анаболизм, когда преобладают процессы синтеза и катаболизм, когда преобладают процессы распада. Постоянное разрушение и ресинтез позволяют клеткам быстро приводить в соответствие с метаболическими потребностями уровень и активность наиболее важных ферментов. У пациентов, находящихся в критическом состоянии, преобладает катаболическая фаза обмена веществ, характеризующаяся преобладанием распада белка над его синтезом и прогрессирующим нарастанием отрицательного азотистого баланса [2, 3]. Выраженность и длительность катаболизма может привести к развитию полиорганной недостаточности и смерти больного.

Интенсивность распада белка обуславливается изменениями, происходящими в метаболизме больных. Во-первых, быстро истощаются запасы углеводов в организме (запасы гликогена в печени 150–200 г, в мышцах до 600 г, т. е. суммар-

но около 800 г = 3,200 ккал). Во-вторых, максимальная возможная утилизация жирных кислот из депо составляет не более 500 ккал/сут [4, 5]. Таким образом, если представить, что больному человеку в сутки требуется около 2500–3000 ккал, то, начиная со 2–3-х суток «вынужденного голодания», нарастает отрицательный азотистый баланс, что может привести к полиорганной недостаточности [2, 6]. В том случае, если больной не получает адекватной нутритивной поддержки, то происходит интенсивная утилизация белков (протеолиз) из мышц. Образующиеся аминокислоты используются печенью для глюконеогенеза. Указанные процессы приводят к развитию синдрома «гиперметаболизма-гиперкатаболизма». Его основными «чертами» являются:

1. Белковый катаболизм
2. Неадекватное потребление энергосубстратов и пластического материала.
3. Резистентность к натуральным питательным веществам.

Таким образом, синдром «гиперметаболизма» — является одним из следствий критического состояния, при котором происходит изменение всех видов обмена веществ. Его течение определяют исходы как самого критического состояния, так и развитие полиорганной недостаточности. Основные метаболические изменения, происходящие при синдроме «гиперметаболизма-гиперкатаболизма», представлены в табл. 1.

Развитие критического состояния приводит и к выраженному нейроэндокринному ответу [7, 8]. Он подразделяется на контролируемый гипоталамо-гипофизарной системой и контролируемый автономной нервной системой [9]. Секретция кортизола, тироксина, гормона роста и вазопрессина контролируется гипоталамо-гипофизарной системой, а инсулина, глюкагона и катехоламинов — автономной нервной системой. Все эти адаптационные механизмы служат для выживания организма в условиях критического состояния. Поскольку глю-

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Марченков Юрий Викторович (Marchenkov Yu. V.)
E-mail: marchenkov@yandex.ru

Основные метаболические изменения, происходящие при синдроме «гиперметаболизма-гиперкатаболизма»

Метаболизм углеводов:	<ul style="list-style-type: none"> • Толерантность клеток периферических тканей к инсулину и глюкозе; • Скорость продукции глюкозы гепатоцитами возрастает с 2,5 до 4,4–5,1 мг/кг/мин; • Мобилизация аминокислот из миоцитов скелетной мускулатуры и висцеральных клеток на глюконеогенез; • Сочетание толерантности периферических тканей к глюкозе и активного глюконеогенеза.
Метаболизм протеинов:	<ul style="list-style-type: none"> • Перераспределение протеинов на глюконеогенез, синтез острофазных белков, цитокинов. <p>Несмотря на повышенный синтез белка, преобладает распад белковых субстанций (катаболизм) — отрицательный азотистый баланс.</p>
Метаболизм липидов:	<ul style="list-style-type: none"> • Активация липолиза; • Сниженная утилизация жирных кислот и триглицеридов тканями; • Снижение активности липопротеинлипазы.

коза является основным питательным элементом для большинства органов и тканей, эти адаптационные механизмы, в том числе при критических состояниях, направлены на поддержание достаточного уровня гликемии. Это достигается путем взаимодействия многочисленных метаболических путей, связывающих гликолиз, гликогенолиз, глюконеогенез, циклы Кори, Варбурга, Робертса, Коупа и т. д., которые могут служить системой надежности на случай сбоя в образовании энергии.

У большинства пациентов вследствие усиленного глюконеогенеза имеет место гипергликемия и повышенный уровень инсулина в плазме [10]. Известно, что у тяжелобольных продукция глюкозы продолжает расти, несмотря на гипергликемию, в то время как в норме рост гликемии приводит к снижению продукции глюкозы. Подобная реакция описана как «диабет травмы» и характеризуется снижением толерантности к экзогенно вводимой глюкозе и повышением резистентности к инсулину. Помимо инсулинорезистентности, патофизиологический механизм гипергликемии в критическом состоянии связан с воздействием гормонов (катехоламинов, кортизола, глюкагона и фактора роста), цитокинов и сигналов нервной системы, в результате чего происходит повреждение функции рецепторов к инсулину на поверхности клеток [10,11]. Гипергликемия отнюдь не означает достаточного запаса глюкозы в организме, а свидетельствует о высокой потребности в энергетическом субстрате в основном глюкозозависимых тканей и является следствием активизации неоглюкогенеза и перераспределения ее утилизации. Наиболее тяжелые варианты стрессовой гипергликемии характерны для пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода заболевания [10].

Если рассматривать изменения жирового обмена у пациентов в критическом состоянии, можно предположить значительную роль жирового депо вследствие большого объема и значительной энергетической емкости указанных субстратов. Однако часто жировые запасы не могут быть соответствующим образом утилизированы при тяжелой травме. Несмотря на то, что повышенная интенсивность липолиза является частью метаболического ответа на тяжелое состояние, независимо от его этиологии, и освобождающиеся при этом жирные кислоты могут даже превышать энергетические потребности организма, все же только часть этих жирных кислот окисляется в печени и мышцах [12]. Остатки освободившихся жирных кислот в дальнейшем вновь реэстерифицируются в триглицериды. Более того, в острой фазе кетогенез в печени подавляется посредством высокого уровня инсулина. Вследствие подавленного кетогенеза глюкоза и некоторые аминокислоты, например глутамин и разветвленные аминокислоты, являются единственными субстратами, которые как источники энергии утилизируются в некоторых периферических тканях [6, 13, 14].

При истощении запасов углеводов и жиров в организме в значительной степени меняется характер белкового метаболизма: в белковом балансе начинает существенно преобладать расход белков над их поступлением. В таких случаях основным источником белков являются мышцы [15, 16]. Происходит интенсивный распад мышечных белков до аминокислот, которые затем используются печенью для глюконеогенеза, достигающего в данном периоде наибольшей интенсивности.

Процесс этот обычно находится в прямой зависимости от тяжести состояния больного и длительности травматической болезни. Для восполнения дефицита белковых структур в организме происходит усиленный синтез белка, но все же, это не позволяет компенсировать возросший катаболизм мышечных и висцеральных протеинов, что приводит к отрицательному азотистому балансу [17]. Банальное введение белковых препаратов не позволяет корригировать имеющиеся сдвиги из-за критических нарушений в нормальных физиологических цепочках обмена белков. По данным литературы, увеличение нагрузки по белкам до 1,0–1,5 г/кг/сут не приводит к купированию протеолиза, но может сопровождаться ростом концентрации мочевины в плазме [2, 15, 16, 18]. На основании вышесказанного можно представить общую схему изменения метаболизма при критических состояниях [3, 8, 9, 11, 12].

- гиперметаболизм + гиперкатаболизм;
- белково-энергетическая недостаточность;
- питательная недостаточность;
- полиорганная недостаточность.

Таким образом, гиперметаболизм — это грубая дисрегуляторная патология, при которой наряду с нарушением транспорта кислорода происходит нарушение доступности субстратов для окисления, что сопровождается активацией глюконеогенеза, нарушениями белкового, жирового обмена и углеводного обмена. Гиперметаболическая полиорганная недостаточность может возникнуть под воздействием любого этиологического фактора — острой кровопотери, сепсиса, поллитравмы, ишемии, тяжелого воспалительного процесса (острый панкреатит), но особенно часто встречается при тяжелой механической травме.

Важно отметить, что все изменения в метаболизме больного, находящегося в критическом состоянии, могут рассматриваться, как обеспечение питательными элементами основных органов и тканей наряду с защитой от белкового истощения. Все это направлено на выживание больного. Однако эти процессы, как видно из вышесказанного, не безграничны. Поэтому задачей врача является своевременная диагностика этих изменений и адекватная коррекция с помощью нутритивной поддержки и/или нутритивной терапии.

Необходимо отличать простое голодание от нутритивной (питательной, белково-энергетической) недостаточности [5, 19]. Основные отличия представлены на рис. 1 и в табл. 2.

На рис. 1 видно, что при простом голодании (когда человек здоров) происходит снижение энергетических потребностей и количества поступающих ккал/с и азота (белка)/с, то есть не формируется отрицательный азотистый баланс. В критическом состоянии у пациента практически всегда есть дисбаланс между энергетическими потребностями и количеством поступающих калорий и белка, что приводит к формированию отрицательного азотистого баланса и нарастающей нутритивной недостаточности. Эти данные подтверждаются отличиями, представленными в табл. 2.

Попытки справиться с гиперметаболизмом предпринимаются уже много лет, большинство из предлагаемых методов находятся в стадии апробации или эксперимента. Базовым можно назвать положение о необходимости проведения у па-

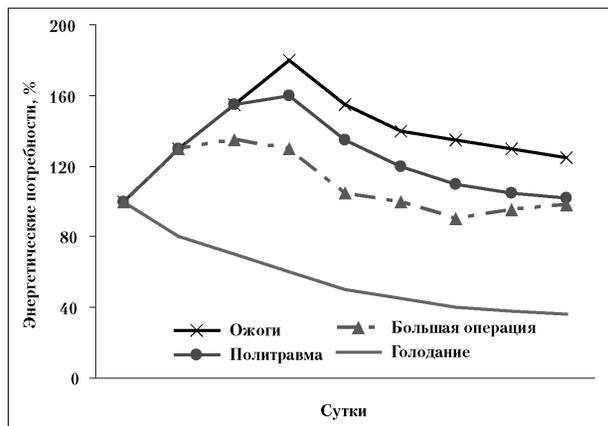


Рис. 1. Основные отличия гиперметаболизма от простого голодания.

циентов с синдромом гиперметаболизма своевременной качественной адекватной нутритивной (питательной) поддержки с целью реализации повышенных энерготрат и обеспечения организма в критическом состоянии необходимыми нутриентами [5, 19]. Предположительная нутритивная поддержка у пациентов с политравмой достаточно сложна, в этом контексте — есть 2 основных аспекта: доступность субстрата и внутриклеточные возможности окисления субстрата. Вследствие нарушения чувствительности тканей к питательным элементам простое их использование не может радикально прервать цепь патофизиологических реакций [20–23]. К этой ситуации очень подходит выражение «Голод на фоне изобилия», так как эти питательные вещества не могут проникнуть из крови в клетки. В связи с этим актуальным является исследование возможных механизмов улучшения транспорта глюкозы и других питательных элементов внутрь клеток. И здесь возможно применение эндокринологических свойств многих биологически-активных веществ, присутствующих в организме, так как именно гормоны проявляют анаболические свойства, столь необходимые для пациента, находящегося в критическом состоянии. В этом аспекте чрезвычайно интересным представляется использование препаратов гормона роста, так как под действием этого препарата происходит усиленное поступление питательных элементов внутрь клеток (как глюкозы, так и аминокислот). Это свойство особенно ценно в условиях синдрома «гиперметаболизма-гиперкатаболизма», когда развивается резистентность к обычному введению питательных веществ. Использование метаболических эффектов гормона роста у паци-

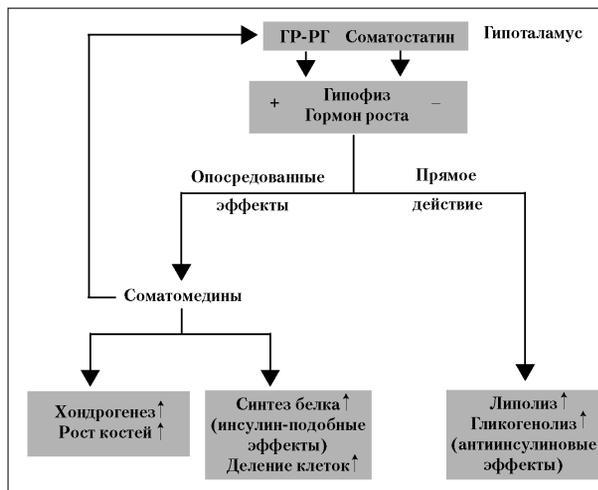


Рис. 2. Действие гормона роста и регуляция его секреции соматотропин-рилизинг-гормоном и соматостатином.

ентов, находящихся в критическом состоянии, возможно, даст ключ к патогенетическому лечению осложнений синдрома гиперметаболизма. Воздействие на причину патофизиологических изменений всегда более выгодно (как с лечебной, так и с экономической точки зрения), чем посимптомное лечение различных проявлений одного патофизиологического механизма.

Соматотропный гормон (СТГ), соматотропин, гормон гипофиза, ускоряющий рост организма (костей в длину и общий рост тела); активно участвует в регуляции обмена углеводов, липидов и белков. Синтезируется ацидофильными клетками передней доли гипофиза и секретируется в кровь, где быстро разрушается.

Воздействие на жировой обмен: гормон роста (ГР) оказывает мощное липолитическое действие [24, 25]. Усиливаются процессы липолиза с повышением мобилизации жира из депо, что приводит к быстрому увеличению концентрации свободных жирных кислот в плазме и их окислению в печени. Энергия, образующаяся при повышенном распаде жиров, используется на анаболические процессы в белковом обмене [26].

Воздействие на углеводный обмен: что касается действия ГР на углеводный обмен, то оно включает два кажущихся противоположными эффекта. Приблизительно через 1 ч после введения ГР уровень глюкозы в крови снижается, что отражает инсулиноподобное действие соматомедина С. Однако затем наблюдается противоположный эффект: в результате

Таблица 2

Основные характеристики гиперметаболизма и простого голодания

Характеристики	Простое голодание	Гиперметаболизм
Потребление O ₂	—	++
Энергопотребность	—	+++
Активность медиаторов	Без изменений	++
Реакция на регуляторные стимулы	++++	+
Респираторный коэф.	0,75	0,85
Первичный субстрат	Липиды	Липиды + углеводы + протеины
Протеолиз	+	+++
Окисление протеинов	+	+++
Синтез острофазных белков в печени	+	+++
Уреогенез	+	+++
Гликогенолиз	+	+++
Глюконеогенез	+	+++
Липолиз	++	+++
Кетонемия	++++	+
Скорость развития нутритивной недостаточности	+	++++

Примечание. «—» — снижение; «+» — увеличение.

прямого действия на отложения жира и гликогена гормон роста вызывает их мобилизацию и превращение в глюкозу [27]. Одновременно ГР ингибирует поглощение глюкозы клетками и, таким образом, вызывает отложенное во времени повышение уровня глюкозы в крови, иными словами, оказывает диабетогенное действие.

Используя гормон роста, мы вправе рассчитывать на нормализацию белкового обмена, а также на вторичные метаболические изменения, которые происходят вслед за стабилизацией азотистого баланса. С точки зрения использования метаболических свойств гормона роста, в настоящее время он находит все новое применение и назначается не только в педиатрической практике, но и взрослым пациентам при различных патологических состояниях.

При исследовании эффектов препарата гормона роста отмечена существенная разница, полученная при использовании препарата *in vitro* и *in vivo* [28–30]. В условиях *in vivo* гормон роста стимулирует образование хрящевой и мышечной ткани, способствуя, таким образом, росту тела. Однако в условиях *in vitro* при инкубации с хрящевой или мышечной тканью гормон роста таким действием не обладает. Довольно долго исследователи не могли объяснить причину этого расхождения. Оказалось, что стимулирующее действие гормона роста не является прямым, а связано с образованием факторов, выделяемых печенью. Этими факторами служат соматомедины, образующиеся в печени под действием гормона роста [12, 26, 31]. Основным среди соматомединов является соматомедин С (по-другому его также называют инсулиноподобным фактором роста-1), который во всех клетках тела повышает скорость синтеза белка, что в свою очередь приводит к стимуляции деления клеток.

Таким образом, именно инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) опосредует ростовой эффект гормона роста [12]. Схематически взаимоотношения между гормоном роста и ИФР-1 представлено на рис. 2.

Уже с первых часов острой фазы критического состояния уровень ГР значительно возрастает. У здоровых людей секреция ГР происходит периодически, что обуславливает существенное колебание уровня ГР в плазме. В течение суток обычно бывает около 5 пиков с повышением уровня ГР до от 5 до 45 нг/мл [12]. В острой фазе критического состояния концентрация ГР повышена, а уровни ИФР-1 и белков-переносчиков ИФР-1 снижены. Причины, по которым происходят эти изменения, остаются невыясненными. По одной гипотезе, это происходит вследствие формирования резистентности периферических тканей к гормону роста. Возможно, это адаптивный механизм для уменьшения метаболических потребностей клеток во время стресса. По другой — цитокины (ФНО- α , интерлейкин-1,6) угнетают экспрессию рецепторов ГР в тканях, что приводит к уменьшению синтеза ИФР-1 и, по принципу обратной связи, к значительному повышению синтеза ГР. За счет прямого воздействия ГР развиваются липолиз, резистентность к инсулину и стимуляция иммунного ответа [32]. При этом отсутствуют не прямые эффекты ГР, опосредуемые ИФР-1. Следует отметить, что при неадекватно высоком уровне ГР в острой фазе критического состояния, когда он превышает 9 нг/мл, исходы ухудшаются.

Если критическое состояние продолжается более недели, то формируется хроническая фаза критического состояния. Нейроэндокринологически она характеризуется, в частности, снижением уровня ГР [33]. Пульсативный характер изменения уровня ГР сохраняется, но пики существенно уплощаются или исчезают вовсе. Средние значения ГР составляют около 1 нг/мл, а пики — не превышают 2 нг/мл. Уровни ИФР-1 и белков-переносчиков остаются низкими. Эти изменения вместе с характерным для критического состояния катаболизмом однозначно свидетельствуют о развивающейся соматотропной недостаточности.

Диагностика соматотропной недостаточности (СТН) у взрослых пациентов затруднена. Клиническими проявлениями СТН являются: сухая, тонкая кожа, с уменьшением потоотделения, ожирение по центральному типу, снижение мышеч-

ной массы, силы и физической выносливости, депрессия, тревога. Для формирования этих изменений необходимо время, что делает их использование в качестве диагностических критериев в практике интенсивной терапии невозможным. Поэтому для диагностики СТН в критических состояниях на первый план выходят лабораторные критерии. Разовое измерение ГР неинформативно, поскольку его секреция носит пульсативный характер и он является короткоживущим соединением [17]. Измерение ИФР-1 имеет определенную диагностическую ценность. Другими словами, если ИФР-1 снижен, то у пациента вероятно СТН, однако нормальный уровень ИФР-1 не исключает ее наличия. Однако это утверждение справедливо только для стабильных пациентов, не находящихся в критическом состоянии. Ситуация изменяется, если у пациента развивается критическое состояние. Критическое состояние при отсутствии соматотропной недостаточности вызывает увеличение концентрации ГР. Этот факт необходимо учитывать при диагностике соматотропной недостаточности у этой категории пациентов, и принимать во внимание не только ИФР-1, но и уровень гормона роста. Если у пациента, находящегося в критическом состоянии, снижены и ГР, и ИФР-1, то следует диагностировать СТН, не проводя провокационных тестов. При нормальном или повышенном уровне ГР и/или ИФР-1 необходимо проведение данных тестов [12, 27]. В клинической практике наиболее широко используются пробы с инсулином, клонидином, СТГ-РФ, аргинином, леводопой, пиридостигмином. Любой из перечисленных выше стимуляторов способствует значительному выбросу ГР [33]. «Золотым стандартом» среди всех провокационных тестов является инсулиновый тест (ИТ), который заключается в достижении гипогликемии — уровня глюкозы менее 2,2 ммоль/л — после внутривенного введения инсулина в дозе 0,1 Ед/кг с последующим определением ГР. Физиологическим обоснованием высокой чувствительности и специфичности ИТ для диагностики СТН является то, что гипогликемия является одним из наиболее мощных стимулов, обуславливающих немедленный выброс ГР соматотропными клетками аденогипофиза. У пациентов без СТН уровень ГР увеличивается выше 5 нг/мл, при СТН гормон роста остается ниже 3 нг/мл при достижении гипогликемии. Уровень ГР 3–5 нг/мл характерен для пациентов с относительной СТН. Несмотря на кажущуюся агрессивность теста, он безопасен и является методом выбора в диагностике СТН. Противопоказаниями для ИТ являются эпилепсия и наличие коронарной ишемии. Если у пациентов есть противопоказания для инсулинового теста, то показано проведение провокационных тестов с использованием комбинации соматолиберина и аргинина или соматолиберина и соматотропин-релизинг-пептида.

В последнее время терапия ГР стала рассматриваться в структуре нового перспективного направления интенсивной терапии — метаболической терапии [28, 29, 34]. Эта концепция основана, прежде всего, на метаболических эффектах гормона роста, описываемых выше. Особенно важно влияние соматотропина на белковый обмен. Гормон роста в практике интенсивной терапии начал активно использоваться после того, как в 1985 году была разработана его рекомбинантная форма. Уже первые работы по использованию ГР в критических состояниях показали обнадеживающие результаты [28, 29]. Введение гормона роста улучшало азотистый баланс у пациентов с тяжелыми ожогами, у пострадавших с травмами и необходимостью парентерального питания, у хирургических больных в послеоперационном периоде, у пациентов с сепсисом и критическим состоянием, вызванным другими причинами. У хирургических пациентов на фоне терапии ГР облегчался перевод на самостоятельное дыхание, становился более эффективным кашлевой толчок. Однако, несмотря на кажущиеся достоинства этого рода метаболической терапии, эти работы не смогли показать, что гормон роста улучшает исходы, снижает летальность, уменьшает время лечения в отделении интенсивной терапии. Поэтому Takala J. с соавторами в конце 90-х годов запланировали и провели два круп-

ных европейских проспективных мультицентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследования по изучению безопасности и эффективности терапии ГР у взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии более недели [35]. В исследования вошли 532 пациента после кардиологических, абдоминальных операций, пострадавшие с политравмой и больные с острым респираторным дистресс-синдромом. Пациенты начинали получать ГР на 5-е сутки в дозе $0,1 \pm 0,02$ мг/кг/сут, и терапия продолжалась все время пребывания пациента в отделении интенсивной терапии или в течение 21 дня. У пациентов, получавших ГР были значительно лучше показатели азотистого баланса, но исходы существенно и достоверно ухудшались по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Первоначальный энтузиазм использования ГР в интенсивной терапии заметно уменьшился после этих исследований. Однако в дальнейшем были указаны объективные причины, которые привели к полученным результатам, когда стало понятно, что проблема заключалась не в ГР, а в дизайне исследований. Впервые, Takala J. с соавторами использовали дозы ГР, которые в разы превышают дозы, использованные в первых исследованиях, где была показана эффективность ГР (0,1 Ед/кг против 0,03–0,06 Ед/кг). Вопрос выбора адекватной дозы явился одной из краеугольных причин эффективности или неудачи терапии ГР. Есть указания, что ГР в дозе 0,075 Ед/кг/сут и выше у взрослых с СТН, но без критического состояния, может приводить к развитию резистентной к инсулинотерапии гипергликемии. Этого не происходит при низких дозах ГР (0,005–0,012 Ед/кг/сут), особенно если вовремя снизить развивающуюся гипергликемию.

Еще одной причиной неблагоприятных исходов, полученных в исследовании Takala J. с соавторами было время назначения ГР. В исследованиях Takala J. ГР начинали вводить как можно раньше, либо сразу после травмы, либо в острую фазу системной воспалительной реакции, когда уровень эндогенного ГР сам по себе высокий, а в ранних работах терапию ГР начинали отсрочено, когда уровень эндогенного ГР снижается. Также в исследовании Takala J. не диагностировалась СТН. Однако, наличие или отсутствие соматотропной недостаточности является еще одним краеугольным камнем (вместе с адекватностью используемой дозы ГР) успеха или неудачи проводимой терапии ГР.

После осознания ошибок, допущенных в дизайне исследований Takala и соавторов, стали появляться новые работы, изучающие использование ГР у больных в критических состояниях [24, 28, 36]. Эти работы показали, что достижение положительного азотистого баланса у этих больных, возможно только при комбинации терапии ГР и адекватного энтерального и/или парентерального питания. Авторы отмечают, что терапия ГР оправдана только в хронической фазе критического состояния, тогда как в острой фазе ГР может оказаться действительно опасным. Последними работами было подтверждено, что ГР вызывает гипергликемию [27, 37]. Однако, если удавалось контролировать уровень глюкозы, то результаты лечения не ухудшались [26, 36, 38].

Режим введения ГР является еще одним нерешенным вопросом. Физиологически ГР секретируется пульсативно в течение суток, а длительность его действия коротка. Эти факты заставляют усомниться в эффективности однократного в течение суток введения ГР. Однако большой опыт лечения и взрослых, и детей с СТН свидетельствует об обратном — об эффективности такого режима [36, 39]. Поэтому на сегодня нет оснований предлагать альтернативные режимы введения ГР пациентам, находящимся в критическом состоянии.

Альтернативными направлениями в поисках оптимальной схемы терапии является комбинация ГР с ИФР-1 и сочетание соматолиберина с ГР [40]. Зная строение и физиологию соматотропной оси, смысл такого сочетания становится понятным. Однако на сегодня опубликовано ограниченное количество работ [40], изучающих эффективность и безопасность таких терапевтических схем, несмотря на то, что первые

исследования проведены еще на заре использования ГР в клинической практике. Отчетливых доказательств эффективности этих схем получено не было.

Также необходимо учитывать и другие эффекты гормона роста. В частности, ГР необходим для развития и регуляции иммунной функции и в свою очередь активность самого гормона роста зависит от нормального функционирования иммунной системы [39, 41]. Рецепторы к гормону роста находятся на клетках тимуса, он вызывает дифференцировку и развитие тимических клеток, Т лимфоцитов, активизирует макрофаги, цитотоксическую активность натуральных киллеров (противовирусная и противоопухолевая защита), мононуклеарных клеток. На периферических мононуклеарах также есть рецепторы к гормону роста рилизинг гормону. При дефиците гормона роста в эксперименте прекращается развитие тимуса, лечение гормоном роста восстанавливает многие иммунные функции.

У пациентов, находящихся в критических состояниях, происходят закономерные значительные изменения в системе гипоталамус-гипофиз-надпочечники, приводящие к резкому повышению уровня глюкокортикоидов (ГК) в крови [12], что является одним из механизмов адаптации организма к дистрессу, кровопотере, борьбы с шоком и последствиями травмы. Повышенная концентрация ГК вносит значительный вклад в повышение артериального давления, увеличение чувствительности миокарда и стенок сосудов к катехоламинам. Кроме того, глюкокортикоиды также стимулируют эритропоэз в костном мозге, что способствует более быстрому восполнению кровопотери. Все эти механизмы являются адаптационными для выживания организма в стрессовой ситуации, при кровопотере и при тяжелой механической травме. Тщательное исследование ритма секреции кортизола и адренотропного гормона (АКТГ) за день до операции и спустя 7 дней после [12], показало, что в первые 48 часов происходит одновременное повышение концентрации АКТГ и кортизола, но спустя 48 часов уровень АКТГ снижается, а концентрация кортизола остается повышенной. Это подтверждает гипотезу, что спустя 2-е суток после начала критического состояния включается механизм АКТГ-независимой стимуляции секреции кортизола (возможно посредством действия интерлейкинов). Таким образом, благодаря АКТГ-независимой стимуляции кортизола, поддерживается повышенный уровень ГК, и по механизму отрицательной обратной связи происходит снижение концентрации АКТГ и кортикотропин-релизинг гормона. Кроме того, другие факторы способствуют снижению уровня АКТГ (эндотелин 1 и предсердный натрий-уретический фактор), которые повышаются в стрессовой ситуации.

Посттравматическое повышение уровня глюкокортикоидов воздействует на метаболизм пациентов, находящихся в критическом состоянии. Это проявляется в усиленном глюконеогенезе, гипергликемии, повышении катаболических процессов, вызывающих гипопроteinемию, гипоглобулинемию, липолиз, а также супрессии тиреоидных гормонов, гормона роста и половых гормонов. Указанные последствия повышения уровня ГК вносят значительный вклад в развитие синдрома «гиперметаболизма-гиперкатаболизма».

На сегодняшний день в литературе широко обсуждается вопрос применения ГК у пациентов, находящихся в критическом состоянии [1, 42]. Странники этого метода указывают на такие положительные свойства глюкокортикоидной терапии, как стимуляция эритропоэза, поддержание уровня артериального давления, усиленный глюконеогенез. Однако нельзя забывать и об инфекционных осложнениях указанной терапии, нарушениях поступления питательных элементов внутрь клеток (прежде всего глюкозы и аминокислот), а также развитии синдрома «гиперметаболизма-гиперкатаболизма»). На примере некоторых исследований было показано увеличение летальности при использовании ГК у пациентов, находящихся в критическом состоянии [1, 2]. Эти данные характерны для пациентов с инсультом, травмой или после хирургической операции, но не при сепсисе. У пациентов с септическим шоком ГК снижает летальность.

Заключение

Несмотря на то, что представления об этиологии и патогенезе гиперметаболизма во многом сформулированы, крайне актуальным остается вопрос создания доступной для клиници-

стов системы ранней диагностики этого синдрома. Это позволит проводить дифференцированную коррекцию эндокринно-метаболических нарушений до развития декомпенсированной стадии полиорганной недостаточности и тем самым улучшить результаты лечения больных в критических состояниях.

Литература

1. Sharshar T., Bastuji-Garin S., Polito A., Stevens R. D., Maxime V., Rodriguez P., Cerf C., Outin H., Touraine P., Laborde K. Hormonal status in protracted critical illness and in-hospital mortality. *Crit. Care*. 2011; 15 (1): R47.
2. Williams F. N., Jeschke M. G., Chinkes D. L., Suman O. E., Branski L. K., Herndon D. N. Modulation of the hypermetabolic response to trauma: temperature, nutrition and drugs. *J. Am. College Surg.* 2009; 208 (4): 489–502.
3. Гусаренко С. А., Мороз В. В., Марченко Ю. В., Остапченко Д. А., Розанова Н. Б. Влияние биоритмов энергопотребления на питательный статус у больных с черепно-мозговой травмой. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (2): 71–72.
4. Завертайло Л. Л. Основные закономерности развития расстройств энергетического и белкового обмена у больных с острой церебральной недостаточностью на продленной искусственной вентиляции легких и методы их коррекции: автореф. дисс.... канд. мед. наук. Екатеринбург; 2011. 22.
5. Крыжановский Г. Н., Акмаев И. Г., Магаева С. В., Морозов С. Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в норме и патологии. М.: Медицинская книга; 2010.
6. Почепень О. Н. Нутритивная поддержка у тяжелобольных. Минск: БелМАПО; 2009.
7. Гуманенко Е. К., Козлов В. К. Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы. Современная стратегия лечения. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
8. Руднов В. А. От локального воспаления к системному: выход на новые представления патогенеза критических состояний и перспективы терапии. *Интенсивная терапия*. 2006; 1: 4–8.
9. Соколова Т. Ф. Взаимодействие иммунной, нервной и эндокринной систем при травматической болезни: автореф. дисс.... канд. мед. наук. М., 2005. 23.
10. Руднов В. А. Клиническая значимость и возможные пути коррекции гипергликемии при критических состояниях. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (7): 54–61.
11. Смирнов А. Н. Эндокринная регуляция. Биохимические и физиологические аспекты. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
12. Becker K. L., Bilezikian J. P., Bremner W. J., Hung W., Kahn C. R. Principles and practice of endocrinology and metabolism. 3rd ed. Williams & Wilkins; 2001.
13. Ложкин С. Н., Свиридов С. В. Новый подход к реализации парентерального питания: технология «три в одном». *Consilium Medicum*. 2005; 7 (6): 42–46.
14. Попова Т. С. Парентеральное питание: общие принципы и новые подходы. *Consilium Medicum*. 2007; 9 (7): 95–97.
15. Хорошилов И. Е. Парентеральное питание в клинической практике. *Consilium Medicum*. 2008; 10 (8): 118–121.
16. Frankenfield D. Energy expenditure and protein requirements after traumatic injury. *Nutr. Clin. Pract.* 2006; 21 (5): 430–437.
17. High W. M. Jr, Briones-Galang M., Clark J. A., Gilkison C., Mossberg K. A., Zgaljardic, D. J., Masel B. E., Urban R. J. Effect of growth hormone replacement therapy on cognition after traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*. 2010; 27 (9): 1565–1575.
18. Салтанов А. И., Сельчук В. Ю., Снеговой А. В. Парентеральное питание. Аминокислоты. *РМЖ*. 2007; 15 (14): 1110–1114.
19. Лейдерман И. Н. Синдром гиперметаболизма — универсальное звено патогенеза критических состояний. *Вестн. интенс. терапии*. 1997; 3: 17–23.
20. Пасько В. Г. Лечение полиорганной недостаточности у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. *Новости анестезиологии и реаниматологии*. 2008; 3: 3–19.
21. Лейдерман И. Н. Синдром полиорганной недостаточности. Метаболические основы. *Вестн. интенс. терапии*. 1999; 2: 32–36.
22. Лейдерман И. Н. Современная концепция нутритивной поддержки при критических состояниях. 5 ключевых проблем. *Интенсивная терапия*. 2005; 1: 1–12.
23. Лейдерман И. Н., Гириш А. О. Жировые эмульсии в парентеральном питании: Вечер, сегодня, завтра. СПб.: Сервис-Принт; 2008.
24. Клебановас Ю., Лашас Л., Лашене Д., Пангоните Д. Влияние препарата рекомбинантного гормона роста человека биосомы на процесс заживления глубокого ожога кожи крыс. *Проблемы эндокринологии*. 2005; 51 (1): 42–46.
25. Kemp S. F., Frindik J. P. Emerging options in growth hormone therapy: an update. *Drug Des. Devel. Ther.* 2011; 5: 411–419.
26. Møller N., Jørgensen J. O. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr. Rev.* 2009; 30 (2): 152–177.
27. Elijah I. E., Branski L. K., Finnerty C. C., Herndon D. N. GH/IGF-1 system in critical illness. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 25 (5): 759–767.
28. Voerman B. J., Strack van Schijndel R. J., Groeneveld A. B., de Boer H., Nauta J. P., Thijs L. G. Effects of human growth hormone in critically ill nonseptic patients: results from a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Crit. Care Med.* 1995; 23 (4): 665–673.
29. Wolf S. E., Barrow R. E., Herndon D. N. Growth hormone and IGF-I therapy in the hypercatabolic patient. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 10 (3): 447–463.
30. Ziegler T. R. Growth hormone administration during nutritional support: what is to be gained? *New Horiz.* 1994; 2 (2): 244–256.
31. Møller N., Vendelbo M. H., Kampmann U., Christensen B., Madsen M., Norrelund H., Jørgensen J. O. Growth hormone and protein metabolism. *Clin. Nutr.* 2009; 28 (6): 597–603.
32. Mesotten D., Van den Berghe G. Changes within the growth hormone/insulin-like growth factor I/IGF binding protein axis during critical illness. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2006; 35 (4): 793–805, ix-x.
33. Понугаев К. А., Савин И. А. Соматотропная недостаточность и применение гормона роста в интенсивной терапии. *Вестн. анестезиологии и реаниматологии*. 2011; 8 (1): 29–35.
34. Reimunde P., Quintana A., Castañón B. B., Casteleiro N., Vilarnovo Z., Otero A., Devesa A., Otero-Cepeda X. L., Devesa J. Effects of growth hormone (GH) replacement and cognitive rehabilitation in patients with cognitive disorders after traumatic brain injury. *Brain injury*. 2011; 25 (1): 65–73.
35. Takala J., Ruokonen E., Webster N. R., Nielsen M. S., Zandstra D. F., Vundelinckx G., Hinds C. J. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341 (11): 785–792.
36. Hammarqvist F., Wennström I., Wernerman J. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor-1 on postoperative muscle and substrate metabolism. *J. Nutr. Metab.* 2010; 2010: pii: 647929.
37. Hammarqvist F., Sandgren A., Andersson K., Essén P., McNurlan M. A., Garlick P. J., Wernerman J. Growth hormone together with glutamine-containing total parenteral nutrition maintains muscle glutamine levels and results in a less negative nitrogen balance after surgical trauma. *Surgery*. 2001; 129 (5): 576–586.
38. Taylor B. E., Buchman T. G. Is there a role for growth hormone therapy in refractory critical illness? *Curr. Opin. Crit. Care*. 2008; 14 (4): 438–444.
39. Gore D. C., Honeycutt D., Jahoor F., Wolfe R. R., Herndon D. N. Effect of exogenous growth hormone on whole-body and isolated-limb protein kinetics in burned patients. *Arch. Surg.* 1991; 126 (1): 38–43.
40. Jeschke M. G., Finnerty C. C., Kulp G. A., Przkora R., Mlcak R., Herndon D. Combination of recombinant human growth hormone and propranolol decreases hypermetabolism and inflammation in severely burned children. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2008; 9 (2): 209–216.
41. Арзамасцев Е. В., Шадуурская А. И., Хоменко С. К. Влияние соматотропина на течение и исходы комбинированного радиационно-механического поражения. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 1999; 39 (5): 539–542.
42. Gardner D. G., Shoback D. Greenspan's basic and clinical endocrinology. 8th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2007.

References

1. Sharshar T., Bastuji-Garin S., Polito A., Stevens R. D., Maxime V., Rodriguez P., Cerf C., Outin H., Touraine P., Laborde K. Hormonal status in protracted critical illness and in-hospital mortality. *Crit. Care*. 2011; 15 (1): R47.
2. Williams F. N., Jeschke M. G., Chinkes D. L., Suman O. E., Branski L. K., Herndon D. N. Modulation of the hypermetabolic response to trauma: temperature, nutrition and drugs. *J. Am. College Surg.* 2009; 208 (4): 489–502.
3. Gusarenko S. A., Moroz V. V., Marchenko Yu. V., Ostapchenko D. A., Rozanova N. B. Vliyanie bioritmov energopotrebleniya na pitatelnyy status u bolnykh s cherepno-mozgovoy travmoy. [Impact of energy con-

- sumption biorhythms on the nutritional status of patients with brain injury]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2011; 7 (2): 71–72. [In Russ.]
4. *Zavertailo L. L.* Osnovnye zakonomernosti razvitiya rasstroystv energeticheskogo i belkovogo obmena u bolnykh s ostroy tsebralnoy nedostatochnostyu na prodlennoy iskusstvennoy ventilatsii legkikh i metody ikh korektsii: avtoref. diss.... kand. med. nauk. [The basic regularities in the development of energy and protein metabolic disturbances in patients with acute cerebral insufficiency on continuous mechanical ventilation and the methods of their correction: Abstract of Cand. Med. Sci. Dissertation]. Ekaterinburg, 2011. 22. [In Russ.]
 5. *Kryzhanovskiy G. N., Akmaev I. G., Magaeva S. V., Morozov S. G.* Neuroimmunoendokrinnye vzaimodeistviya v norme i patologii. [Neuroimmunoendocrine interactions in health and disease]. Moscow: Meditsinskaya kniga; 2010. [In Russ.]
 6. *Pochepen O. N.* Nutritivnaya podderzhka u tyazhelobolnykh. [Nutritional support in seriously ill patients]. Minsk: BelMAPO; 2009. [In Russ.]
 7. *Gumanenko E. K., Kozlov V. K.* Politravma: travmaticheskaya bolezni, disfunktsiya immunnogo sistema. Sovremennaya strategiya lecheniya. [Polytrauma: traumatic disease, immune system dysfunction. Current treatment strategy]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. [In Russ.]
 8. *Rudnov V. A.* Ot lokalnogo vospaleniya k sistemnomu: vykhod na novye predstavleniya patogenezna kriticheskikh sostoyaniy i perspektivy terapii. [From local to systemic inflammation: an access to new ideas of the pathogenesis of critical conditions and promises of therapy]. *Intensivnaya Terapiya*. 2006; 1: 4–8. [In Russ.]
 9. *Sokolova T. F.* Vzaimodeistvie immunnogo, nervnogo i endokrinnoy sistema pri travmaticheskoy bolezni: avtoref. diss.... kand. med. nauk. [Interaction of the immune, nervous, and endocrine systems in traumatic disease: Abstract of Cand. Med. Sci. Dissertation]. Moscow, 2005. 23. [In Russ.]
 10. *Rudnov V. A.* Klinicheskaya znachimost i vozmozhnye puti korektsii giperglikemii pri kriticheskikh sostoyaniyakh. [Clinical importance and possible ways of correcting hyperglycemia in critical conditions]. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (7): 54–61. [In Russ.]
 11. *Smirnov A. N.* Endokrinnyaya regulatsiya. Biokhimicheskie i fiziologicheskie aspekty. [Endocrine regulation. Biochemical and physiological aspects]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. [In Russ.]
 12. *Becker K. L., Bilezikian J. P., Bremner W. J., Hung W., Kahn C. R.* Principles and practice of endocrinology and metabolism. 3rd ed. Williams & Wilkins; 2001.
 13. *Lozhkin S. N., Sviridov S. V.* Novyy podkhod k realizatsii parenteralnogo pitaniya: tekhnologiya «tri v odnom». [New approach to parenteral nutrition: three-in-one technology]. *Consilium Medicum*. 2005; 7 (6): 42–46. [In Russ.]
 14. *Popova T. S.* Parenteralnoe pitanie: obshchie printsipy i novye podkhody. [Parenteral nutrition: general principles and new approaches]. *Consilium Medicum*. 2007; 9 (7): 95–97. [In Russ.]
 15. *Khoroshilov I. E.* Parenteralnoe pitanie v klinicheskoy praktike. [Parenteral nutrition in clinical practice]. *Consilium Medicum*. 2008; 10 (8): 118–121. [In Russ.]
 16. *Frankenfield D.* Energy expenditure and protein requirements after traumatic injury. *Nutr. Clin. Pract.* 2006; 21 (5): 430–437.
 17. *High W. M. Jr, Briones-Galang M., Clark J. A., Gilkison C., Mossberg K. A., Zgaljardic, D. J., Masel B. E., Urban R. J.* Effect of growth hormone replacement therapy on cognition after traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*. 2010; 27 (9): 1565–1575.
 18. *Saltanov A. I., Selchuk V. Yu., Snegovoy A. V.* Parenteralnoe pitanie. Aminokisloty. [Parenteral nutrition. Aminoacids]. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2007; 15 (14): 1110–1114. [In Russ.]
 19. *Leiderman I. N.* Sindrom gipermetabolizma – universalnoe zveno patogenezna kriticheskikh sostoyaniy. [Hypermetabolism syndrome is a universal component of the pathogenesis of critical conditions]. *Vestnik Intensivnoy Terapii*. 1997; 3: 17–23. [In Russ.]
 20. *Pasko V. G.* Lechenie poliorgannoy nedostatochnosti u postradavshikh s tyazheloy sochetannoy travмой. [Treatment for multiple organ dysfunction in victims with severe concomitant injury]. *Novosti Anesteziologii i Reanimatologii*. 2008; 3: 3–19. [In Russ.]
 21. *Leiderman I. N.* Sindrom poliorgannoy nedostatochnosti. Metabolicheskie osnovy. [Multiple organ dysfunction syndrome. Metabolic bases]. *Vestnik Intensivnoy Terapii*. 1999; 2: 32–36. [In Russ.]
 22. *Leiderman I. N.* Sovremennaya kontseptsiya nutritivnoy podderzhki pri kriticheskikh sostoyaniyakh. 5 klyuchevykh problem. [Current concept of nutritional support in critical conditions. 5 key problems]. *Intensivnaya Terapiya*. 2005; 1: 1–12. [In Russ.]
 23. *Leiderman I. N., Girsh A. O.* Zhirovye emulsii v parenteralnom pitanii: Vchera, segodnya, zavtra. [Fatty emulsions in parenteral nutrition: Yesterday, today, tomorrow]. Sankt-Peterburg.: ServisPrint; 2008. [In Russ.]
 24. *Klebanovas Yu., Lashas L., Lashene D., Pangonite D.* Vliyaniye preparata rekombinantnogo gormona rosta cheloveka biosomy na protsess zashchivleniya glubokogo ozhoga kozhi krysa. [Effect of the recombinant human growth hormone drug biosome on the deep skin burn healing process in rats]. *Problemy Endokrinologii*. 2005; 51 (1): 42–46. [In Russ.]
 25. *Kemp S. F., Frindik J. P.* Emerging options in growth hormone therapy: an update. *Drug Des. Devel. Ther.* 2011; 5: 411–419.
 26. *Møller N., Jørgensen J. O.* Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr. Rev.* 2009; 30 (2): 152–177.
 27. *Elijah I. E., Branski L. K., Finnerty C. C., Herndon D. N.* GH/IGF-1 system in critical illness. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 25 (5): 759–767.
 28. *Voerman B. J., Strack van Schijndel R. J., Groeneveld A. B., de Boer H., Nauta J. P., Thijs L. G.* Effects of human growth hormone in critically ill nonseptic patients: results from a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Crit. Care Med.* 1995; 23 (4): 665–673.
 29. *Wolf S. E., Barrow R. E., Herndon D. N.* Growth hormone and IGF-I therapy in the hypercatabolic patient. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 10 (3): 447–463.
 30. *Ziegler T. R.* Growth hormone administration during nutritional support: what is to be gained? *New Horiz.* 1994; 2 (2): 244–256.
 31. *Møller N., Vendelbo M. H., Kampmann U., Christensen B., Madsen M., Norrelund H., Jørgensen J. O.* Growth hormone and protein metabolism. *Clin. Nutr.* 2009; 28 (6): 597–603.
 32. *Mesotten D., Van den Berghe G.* Changes within the growth hormone/insulin-like growth factor I/IGF binding protein axis during critical illness. *Endocrinol. Metab. Clin. NorthAm.* 2006; 35 (4): 793–805, ix-x.
 33. *Popugayev K. A., Savin I. A.* Somatotropnaya nedostatochnost i primeneniye gormona rosta v intensivnoy terapii. [Deficiency of growth hormone and its use in intensive therapy]. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii*. 2011; 8 (1): 29–35. [In Russ.]
 34. *Reimunde P., Quintana A., Castañón B. B., Casteleiro N., Vilarnovo Z., Otero A., Devesa A., Otero-Cepeda X. L., Devesa J.* Effects of growth hormone (GH) replacement and cognitive rehabilitation in patients with cognitive disorders after traumatic brain injury. *Brain Injury*. 2011; 25 (1): 65–73.
 35. *Takala J., Ruokonen E., Webster N. R., Nielsen M. S., Zandstra D. F., Vundelinckx G., Hinds C. J.* Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341 (11): 785–792.
 36. *Hammarqvist F., Wennström I., Wernerman J.* Effects of growth hormone and insulin-like growth factor-1 on postoperative muscle and substrate metabolism. *J. Nutr. Metab.* 2010; 2010: pii: 647929.
 37. *Hammarqvist F., Sandgren A., Andersson K., Essén P., McNurlan M. A., Garlick P. J., Wernerman J.* Growth hormone together with glutamine-containing total parenteral nutrition maintains muscle glutamine levels and results in a less negative nitrogen balance after surgical trauma. *Surgery*. 2001; 129 (5): 576–586.
 38. *Taylor B. E., Buchman T. G.* Is there a role for growth hormone therapy in refractory critical illness? *Curr. Opin. Crit. Care*. 2008; 14 (4): 438–444.
 39. *Gore D. C., Honeycutt D., Jahoor F., Wolfe R. R., Herndon D. N.* Effect of exogenous growth hormone on whole-body and isolated-limb protein kinetics in burned patients. *Arch. Surg.* 1991; 126 (1): 38–43.
 40. *Jeschke M. G., Finnerty C. C., Kulp G. A., Przkora R., Mlcak R., Herndon D.* Combination of recombinant human growth hormone and propranolol decreases hypermetabolism and inflammation in severely burned children. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2008; 9 (2): 209–216.
 41. *Arzamastsev E. V., Shadurskaya A. I., Khomenko S. K.* Vliyaniye somatotropina na techeniye i iskhody kombinirovannogo radiatsionno-mekhanicheskogo porazheniya. [Effect of growth hormone on the course and outcomes of combined radiation and mechanical injury]. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya*. 1999; 39 (5): 539–542. [In Russ.]
 42. *Gardner D. G., Shoback D.* Greenspan's basic and clinical endocrinology. 8th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2007.

Поступила 03.04.12